文章编号:1671-6833(2026)04-0058-08

多模态跨尺度特征融合的药物靶标亲和力预测

郑 红, 罗俞建, 凌 侃, 范贵生

(华东理工大学 信息科学与工程学院,上海 200237)

摘 要:针对当前研究仅依赖靶标蛋白单一模态特征以及忽略生物网络中网络尺度特征信息的问题,提出一种基于多模态跨尺度特征融合的药物靶标亲和力(DTA)预测模型。将靶标蛋白表示为序列和图两种模态进行特征提取,分别提取其语义特征和拓扑结构特征从而增强靶标蛋白的特征表示;分析药物与靶标蛋白强亲和力关系从而构建药物靶标相互作用异构图网络,利用跨尺度特征融合方法有效融合异构图网络尺度特征,从而丰富靶标蛋白与药物分子的特征表示。在 DAVIS 和 KIBA 两个数据集上的实验结果表明:与当前比较先进的模型 SISDTA 相比,所提模型的 *MSE* 分别降低了 0.015 和 0.003,*CI* 分别提高了 0.005 和 0.004,亲和力预测的准确性与稳定性有所提高,验证了多模态跨尺度特征融合在 DTA 预测任务中的有效性。

关键词:图神经网络; 药物靶标亲和力预测; 特征学习; 跨尺度特征融合; 药物研发

中图分类号:TP183;R91;R318 **文献标志码**:A **doi**:10.13705/j.issn.1671-6833.2026.04.001

药物研发是一个耗时且成本高昂的过程[1]。如何降低成本并提高成功率已成为药物研发领域面临的关键挑战。药物靶标亲和力(drug-target affinity,DTA)预测作为药物研发中的核心环节之一,利用计算方法来评估药物与靶标蛋白之间结合的紧密程度,这一过程不仅有助于研究人员深入解析药物的作用机制,还能够显著降低研发成本,提高新药研发成功率。因此,准确预测药物靶标亲和力在药物研发过程中发挥着重要的作用,近年来在学术界和工业界引起了广泛关注。

当前药物靶标亲和力预测的方法主要有分子对接方法、传统机器学习方法[2]以及深度学习方法。深度学习方法具有提取复杂特征的能力,在处理海量非结构化数据时表现更为优异,已逐渐成为 DTA 预测领域的主流方法。在基于序列表示的方法中,药物分子和靶标蛋白被表示为分子序列,通过应用多种自然语言处理技术,从药物和靶标蛋白的序列文本中学习语义特征,以预测结合亲和力。Öztürk 等[3]采用一维卷积神经网络提取药物 SMILES 序列与靶标蛋白氨基酸序列特征以预测药物靶标亲和力。Zhao 等[4]结合注意力机制来寻找药物子序列和靶标蛋白子序列之间的权重关系,以获得更有效的药物和靶标蛋白表示。Yuan 等提出[5] FusionDTA 模型引入多头线性注意力机制,利用注意力权重聚合全局信息,从而实现优异的预测性能。Zhao 等[6]提出 GANsDTA 模型利用生成对抗网络作为药物 SMILES 字符串和靶标蛋白氨基酸序列的无监督特征提取器用于预测药物靶标亲和力。然而,序列并非生物分子的自然表示形式,这种表示方式难以全面反映分子的空间构型和关键结构特征,可能导致分子的空间结构、原子间相互作用等重要特征信息的丢失,进而影响 DTA 预测的准确性与稳定性。

图作为生物分子的自然表示形式,能够直观地描述分子内部的拓扑结构及其复杂的相互作用关系。图神经网络(GNN)作为处理图结构数据的典型方法,能够有效捕捉节点之间的依赖关系与局部结构特征,近年来被广泛应用于 DTA 预测的深度学习模型构建中。Nguyen 等[7]利用图神经网络不同变体模型提取药物拓扑图特征,以预测药物与靶标蛋白的结合亲和力。Mukherjee 等[8]通过构建药物分子的多通道幂图,利用深度图卷积神经网络提取药物分子不同阶邻居节点的特征,从而增强药物分

收稿日期:2026-01-10;**修订日期**:2026-02-04

基金项目:上海市科学技术委员会计算生物学项目(23JS1400600)

作者简介:郑红(1973—),女,江苏徐州人,华东理工大学副教授,博士,主要从事深度学习方面的研究,E-mail:zhenghong@ecust.edu.cn。

引用本文:郑红,罗俞建,凌侃,等. 多模态跨尺度特征融合的药物靶标亲和力预测[J]. 郑州大学学报(工学版),2026,47(4):58-65. [Zheng Hong, Luo Yujian, Ling Kan, et al. Multimodal cross-scale feature fusion for drug-target affinity prediction[J]. Journal of Zhengzhou University (Engineering Science),2026,47(4):58-65.]

子特征表示。程竹平等[9]通过图卷积神经网络提取药物图特征,利用双线性注意力网络融合药物和靶标蛋白特征表示实现亲和力预测。He 等[10]提出了节点自适应混合图神经网络 NHGNN-DTA,支持信息在图级别交互,改进了图模态在特征提取与信息交互方面的不足。Yang 等[11]提出一种基于分子语义的图对比学习框架,通过嵌入空间数据增强和均匀性函数提升药物和靶标特征表示。Wang 等[12]利用对比学习提取药物靶标相互作用网络跨尺度特征信息,从而提高 DTA 预测性能。Bi 等[13]构建了层次化蛋白质相互作用网络,有效融合蛋白质相互作用网络跨尺度特征信息,显著提升 DTA 预测的准确性和泛化能力。

相关研究表明,图模态和序列模态各自包含独有的特征信息,能够在 DTA 预测中取得良好性能。然而,靶标蛋白作为复杂的生物大分子,通常由数百甚至上千个氨基酸组成,具有复杂的序列和结构特征,仅依赖单一模态特征可能会导致关键信息的丢失,难以学习全面的特征表示。此外,传统方法通常局限于单一化合物的分子尺度特征,仅关注分子内部原子之间的结构信息和局部拓扑关系,忽略了多源生物网络中蕴含的网络尺度特征信息,即药物与靶标蛋白之间、蛋白质之间或药物之间在生物网络中所体现的全局交互关系,这可能导致生物分子特征学习存在局限性。针对以上问题,本文提出一种基于多模态跨尺度特征融合的药物靶标亲和力预测模型 MCSF_DTA(drug-target affinity prediction model based on multimodal cross-scale feature fusion,MCSF_DTA)。该模型结合靶标蛋白序列的上下文信息和图表示的空间拓扑结构信息,通过融合多模态特征,增强单个靶标蛋白分子的特征表示。此外,构建了基于药物靶标相互作用(drug-target interaction,DTI)异构图网络,利用跨尺度特征融合方法,从 DTI 异构图网络中提取网络尺度特征,进一步丰富了药物和靶标蛋白的特征表示。

1　MCSF_DTA 模型

MCSF_DTA 模型的总体架构如图 1 所示。该模型采用双编码器架构,分别对药物和靶标蛋白进行特征提取。在药物分支,将药物 SMILES 序列表示为分子图,并通过图卷积神经网络(graph convolutional network,GCN)[14]进行特征提取;在靶标蛋白分支,将靶标蛋白表示为氨基酸序列和二维拓扑图两种模态进行特征提取,从而增强靶标蛋白的特征表示。分别得到药物和靶标蛋白特征表示后,构建药物靶标相互作用(DTI)异构图网络,利用跨尺度特征融合方法融合分子尺度和网络尺度特征并生成药物靶标联合特征表示,以预测最终的亲和力得分。

1.1　数据预处理

在 MCSF_DTA 模型中,药物分子通过基于二维拓扑图的表示进行建模。本文使用开源化学工具 RDKit,将药物 SMILES 序列转换为以原子为节点、共价键为边的分子图。为更好地提取药物分子的结合特性,基于 DeepChem 提供的原子特征[15],将药物分子中的每个原子表示为 78 维的特征向量,用于描述原子不同的属性特征。这些属性包含 5 类信息,具体如表 1 所示。

通过将氨基酸残基视为节点,可以将靶标蛋白表示为二维拓扑图。本文采用开源工具 Pconsc4 生成靶标蛋白的残基接触图,并与现有研究一致[16],将接触距离阈值设定为 8Å,构建靶标蛋白残基拓扑

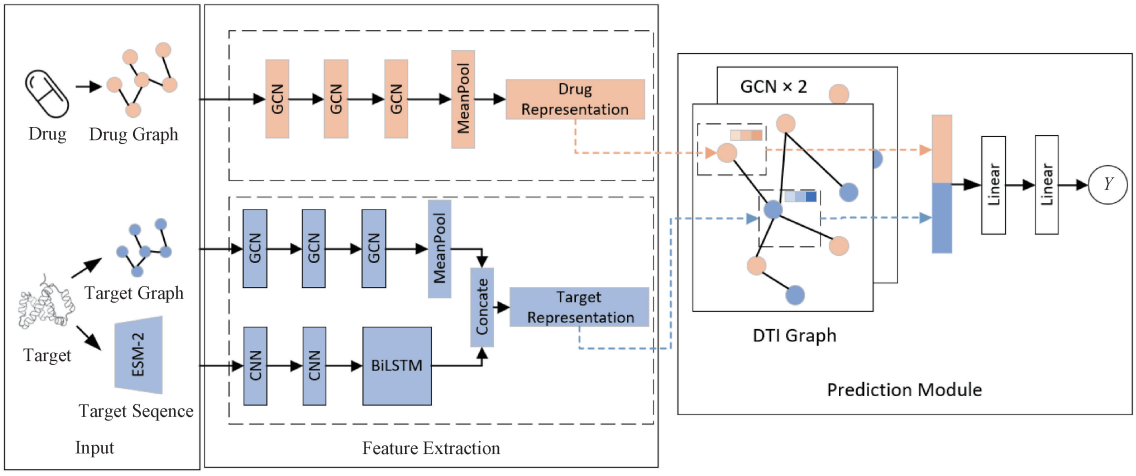


图 1　MCSF_DTA 模型架构

Figure 1　Structure of MCSF_DTA

图。为进一步表征不同残基的属性特征,同样参考文献[16],根据表 2 的设置,将每个残基节点编码为 54 维二进制特征向量。

表 1 药物分子图节点特征

Table 1 Node features of drug molecular graph

特征名称	维度
Type of atoms	44
The degree of atoms	11
Number of hydrogen atoms connected by atoms	11
Implicit Valence of atoms	11
Aromaticity of atoms	1

表 2 靶标蛋白残基图节点特征

Table 2 Node features of target protein residue graph

特征名称	维度
Type of residues	21
The degree of atoms	21
Aliphaticity of residues	1
Aromaticity of residues	1
Polarity neutrality of residues	1
Acidic charge of residues	1
Basic charge of residues	1
Residue weight	1
Dissociation constant for the-COOH group	1
Dissociation constant for the-NH_3 group	1
Dissociation constant for any other group	1
pH at the isoelectric point	1
Hydrophobicity of residue when pH = 2	1
Hydrophobicity of residue when pH = 7	1

现有方法通常将靶标蛋白序列表示为 ASCII 字符串,并通过 One-hot 编码为一维向量。然而,这种编码方式难以有效捕捉蛋白质序列的上下文信息和复杂的模式关系,可能导致关键特征的丢失。ESM-2[17]是一种基于 Transformer[18]的蛋白质大语言模型,利用大规模无监督学习能够捕捉蛋白质序列中的复杂模式和功能特征。因此,本文采用 ESM-2 预训练模型对蛋白质序列进行表征编码,将每个氨基酸编码为 320 维特征向量。由于靶标蛋白序列长度不一致,本文设置最大序列长度为 1 000,对超长序列进行截断,对较短序列通过零填充至固定长度。此长度设置在降低计算复杂度的同时,充分保留了有效信息。

为了全面提取网络尺度特征,本文构建了基于药物靶标相互作用(DTI)异构图网络。药物分子和靶标蛋白分别作为异构图中的两类节点,通过分析训练数据集中的亲和力数据,筛选出亲和力值大于设定阈值 K 的药物靶标对,并在异构图中为这些符合条件的药物靶标对建立连接边,以反映药物与靶标之间的强亲和力相互作用关系。通过构建 DTI 异构图网络,能够更加全面地揭示药物分子与靶标蛋白之间的复杂相互关系,并为进一步的药物发现和精准医疗提供有效的数据支持和理论依据。

1.2 药物特征学习

在药物分支,本文将药物分子图 $\boldsymbol{G}_{\mathrm{d}}$ 输入包含 3 层图卷积神经网络的模块,用于提取药物分子图的特征表示。图卷积过程如式(1)所示:

$$\boldsymbol{H}_{\mathrm{d}}^{(l+1)} = \sigma(\boldsymbol{Z}^{-\frac{1}{2}}(\boldsymbol{A}_{\mathrm{d}} + \boldsymbol{I})\boldsymbol{Z}^{-\frac{1}{2}}\boldsymbol{H}_{\mathrm{d}}^{(l)}\boldsymbol{W}^{(l)})。 \quad (1)$$

式中:$\boldsymbol{A}_{\mathrm{d}}$ 为药物分子邻接矩阵;$\boldsymbol{I}$ 为单位矩阵,用于添加自连接;$\boldsymbol{Z}$ 为度矩阵,表示其对角元素为节点的度数;$\boldsymbol{H}_{\mathrm{d}}^{(l)}$ 为第 l 层节点特征矩阵;$\boldsymbol{W}^{(l)}$ 为第 l 层可学习的权重矩阵;$\sigma(\cdot)$ 为 ReLU 激活函数。通过图卷积操作,每个节点的特征与其邻居节点的特征根据图结构进行加权聚合,并利用非线性变换生成更新后的节点表示,从而有效捕获局部和全局的图特征。为了获得最终药物特征向量 $\boldsymbol{d}$,在最后一层 GCN 后设计包含全局平均池化层和全连接层的读出块,计算过程如式(2)所示:

$$\boldsymbol{d} = \mathrm{MLP}\left(\frac{1}{N_{\mathrm{d}}}\sum_{i=1}^{N_{\mathrm{d}}}\boldsymbol{H}_{\mathrm{d}}^{\mathrm{ll}}\right)。 \quad (2)$$

式中:$\boldsymbol{H}_{\mathrm{d}}^{\mathrm{ll}}$ 为最后一层药物分子节点嵌入;N_{d} 为药物分子中的原子数。

1.3 靶标蛋白特征学习

在靶标蛋白分支,本文将靶标蛋白表示为序列和图两种模态作为 MCSF_DTA 的输入。靶标蛋白序列可以视为一种时间序列,本文采用一维卷积神经网络(1D-CNN)和双向长短期记忆网络(Bi-LSTM)[19]的组合对其进行特征提取。1D-CNN 通过在一维空间上滑动卷积核,能够有效提取序列数据中的局部模式和特征。BiLSTM 是一种能够同时捕捉序列数据前向和后向依赖关系的深度学习模型,广泛应用于自然语言处理和时间序列分析等任务。首先,将靶标蛋白序列输入到包含两层 1D-CNN 的网络中以提取局部特征。1D-CNN 实现过程如式(3)所示:

$$\begin{cases}\boldsymbol{H}_{\mathrm{p}}^{(l+1)} = \sigma(\mathrm{Conv1D}(\boldsymbol{W}^{(l)},\boldsymbol{b}^{(l)},\boldsymbol{H}_{\mathrm{p}}^{(l)}));\\ \boldsymbol{H}_{\mathrm{p}}^{(0)} = \boldsymbol{X}_{\mathrm{p}}。\end{cases} \quad (3)$$

式中:$\boldsymbol{X}_{\mathrm{p}}$ 为靶标蛋白残基特征矩阵。

将 1D-CNN 提取的局部特征作为 BiLSTM 递归神经网络的输入,利用 BiLSTM 时序依赖建模能力,实现更丰富的特征表达。BiLSTM 的计算过程包括正向和反向两个 LSTM 层的计算,具体过程如下所示:

$$\overrightarrow{\boldsymbol{h}_t} = \mathrm{LSTM}(\boldsymbol{H}_{\mathrm{CNN}},\overrightarrow{\boldsymbol{h}_{t-1}}); \quad (4)$$

$$\overleftarrow{\boldsymbol{h}_t} = \mathrm{LSTM}(\boldsymbol{H}_{\mathrm{CNN}}, \overleftarrow{\boldsymbol{h}_{t+1}}); \tag{5}$$

$$\boldsymbol{p}_{\mathrm{seq}} = [\overrightarrow{\boldsymbol{h}_t}, \overleftarrow{\boldsymbol{h}_t}]。 \tag{6}$$

式中:$\boldsymbol{H}_{\mathrm{CNN}}$ 为 1D-CNN 提取的局部特征;$\overrightarrow{\boldsymbol{h}_t}$ 表示正向 LSTM 在时间步 t 的隐藏状态,$\overleftarrow{\boldsymbol{h}_t}$ 表示反向 LSTM 在时间步 t 的隐藏状态;[·,·]表示向量拼接操作;$\boldsymbol{p}_{\mathrm{seq}}$ 为最终的输出,包含了靶标蛋白序列前向和后向依赖关系特征信息。

对于靶标蛋白拓扑图,本文通过 3 层图卷积神经网络层来提取靶标蛋白的图特征信息,采用包含全局平均池化层和全连接层的读出模块获得靶标蛋白二维拓扑图特征向量 $\boldsymbol{p}_{\mathrm{graph}}$,计算过程如下所示:

$$\begin{cases} \boldsymbol{H}_{\mathrm{p}}^{(l+1)} = \overline{\mathrm{GCN}}(\boldsymbol{A}_{\mathrm{p}}, \boldsymbol{H}_{\mathrm{p}}^{(l)}); \\ \boldsymbol{H}_{\mathrm{p}}^{(0)} = \boldsymbol{X}_{\mathrm{p}}。 \end{cases} \tag{7}$$

$$\boldsymbol{p}_{\mathrm{graph}} = \mathrm{MLP}\left(\frac{1}{N_{\mathrm{p}}}\sum_{i=1}^{N_{\mathrm{p}}} \boldsymbol{H}_{\mathrm{p}}^{[i]}\right)。 \tag{8}$$

式中:$\overline{\mathrm{GCN}}$ 代表图卷积操作;$\boldsymbol{A}_{\mathrm{p}}$ 为靶标蛋白残基邻接矩阵;N_{p} 为靶标蛋白残基数。

分别得到靶标蛋白序列和二维拓扑图两种模态的特征向量后,采用级联的方式将序列特征向量 $\boldsymbol{p}_{\mathrm{seq}}$ 和图特征向量 $\boldsymbol{p}_{\mathrm{graph}}$ 拼接起来得到单个靶标蛋白融合多模态的特征向量 $\boldsymbol{p}$,其计算过程如式(9)所示:

$$\boldsymbol{p} = [\boldsymbol{p}_{\mathrm{seq}} \,\|\, \boldsymbol{p}_{\mathrm{graph}}]。 \tag{9}$$

1.4　亲和力预测模块

在亲和力预测模块中,本文构建了药物靶标相互作用(DTI)异构图网络 $\boldsymbol{G}_{\mathrm{DTI}}$。DTI 异构图网络能够直观且有效地捕捉药物与靶标蛋白之间多维度的关联信息,利用跨尺度特征融合方法在 DTI 异构图网络中进行特征传递,融合分子尺度和 $\boldsymbol{G}_{\mathrm{DTI}}$ 网络尺度特征,深入挖掘 DTI 异构图网络中药物与靶标蛋白之间潜在的深层相互作用关系,进一步丰富了药物和靶标蛋白的特征表示,从而提升模型预测性能。将药物特征向量 $\boldsymbol{d}$ 和靶标蛋白特征向量 $\boldsymbol{p}$ 堆叠成矩阵,其计算过程如式(10)所示:

$$\boldsymbol{X}_{\mathrm{DTI}} = [d_1, \cdots, d_M, p_1, \cdots, p_N]^{\mathrm{T}}。 \tag{10}$$

式中:M 为药物总个数;N 为靶标蛋白总个数。将 $\boldsymbol{X}_{\mathrm{DTI}}$ 视为 DTI 异构图网络的初始特征矩阵,使用两层图卷积神经网络对 $\boldsymbol{G}_{\mathrm{DTI}}$ 进行特征提取,其计算过程如式(11)所示:

$$\begin{cases} \boldsymbol{H}_{\mathrm{DTI}}^{(l+1)} = \overline{\mathrm{GCN}}(\boldsymbol{A}_{\mathrm{DTI}}, \boldsymbol{H}_{\mathrm{DTI}}^{(l)}); \\ \boldsymbol{H}_{\mathrm{DTI}}^{(0)} = \boldsymbol{X}_{\mathrm{DTI}}。 \end{cases} \tag{11}$$

经过特征提取之后,分别得到融合 DTI 异构图网络尺度特征的药物特征 $\hat{\boldsymbol{d}}_i$ 和靶标蛋白特征向量 $\hat{\boldsymbol{p}}_j$,其计算过程如下所示:

$$\hat{\boldsymbol{d}}_i = \boldsymbol{H}_{\mathrm{DTI}}^{(l)}[i,:]; \tag{12}$$

$$\hat{\boldsymbol{p}}_j = \boldsymbol{H}_{\mathrm{DTI}}^{(l)}[M+j,:]。 \tag{13}$$

融合网络尺度特征后,通过级联拼接的方式将药物特征向量 $\hat{\boldsymbol{d}}_i$ 和靶标蛋白特征向量 $\hat{\boldsymbol{p}}_j$ 结合,形成药物靶标联合特征表示,作为后续全连接层的输入,得到亲和力预测值 $\boldsymbol{Y}$,全连接过程如式(14)所示:

$$\boldsymbol{Y} = \mathrm{MLP}([\hat{\boldsymbol{d}}_i \,\|\, \hat{\boldsymbol{p}}_j])。 \tag{14}$$

算法 1　DTI 异构图网络跨尺度特征融合算法。

输入:DTI 异构图网络邻接矩阵 $\boldsymbol{A}_{\mathrm{DTI}}$;

输出:药物靶标亲和力预测值 $\boldsymbol{Y}$。

① 将所有药物和靶标蛋白的特征向量堆叠成矩阵 $\boldsymbol{X}_{\mathrm{DTI}} = [d_1, \cdots, d_M, p_1, \cdots, p_N]^{\mathrm{T}}$,将 $\boldsymbol{X}_{\mathrm{DTI}}$ 视为 DTI 异构图网络的初始特征矩阵;

② 利用两层图卷积神经网络对 DTI 异构图网络进行特征提取,$\boldsymbol{H}_{\mathrm{DTI}}^{(l+1)} = \overline{\mathrm{GCN}}(\boldsymbol{A}_{\mathrm{DTI}}, \boldsymbol{H}_{\mathrm{DTI}}^{(l)})$,$\boldsymbol{H}_{\mathrm{DTI}}^{(0)} = \boldsymbol{X}_{\mathrm{DTI}}$;

③ 经过特征融合之后,分别得到融合 DTI 异构图网络尺度特征的药物特征 $\hat{\boldsymbol{d}}_i = \boldsymbol{H}_{\mathrm{DTI}}^{(l)}[i,:]$ 和靶标蛋白特征向量 $\hat{\boldsymbol{p}}_j = \boldsymbol{H}_{\mathrm{DTI}}^{(l)}[M+j,:]$;

④ 将药物特征向量和靶标蛋白特征向量通过级联拼接得到药物靶标联合特征表示,输入全连接层神经网络得到亲和力预测值 $Y = \mathrm{MLP}([\hat{\boldsymbol{d}}_i \,\|\, \hat{p}_j])$。

2　实验与结果

2.1　实验数据集

本文采用 DAVIS[20] 和 KIBA[21] 数据集作为评估模型的基准数据集。在先前的药物靶标亲和力预测研究[3,7]中,这两个数据集都被视为基准数据集。DAVIS 数据集筛选了部分激酶蛋白及其相关抑制剂,共包含 68 种药物和 442 种蛋白质,构成了 30 065 个药物靶标相互作用亲和力数据。在该数据集中,亲和力分数由解离常数 K_d 表示,数值范围为 5.0~10.8。较小的 K_d 值意味着药物与靶标蛋白结合更加牢固,亲和力更强。为了使解离常数与亲和力正相关,本文使用新的测度 pK_d 来表示结合亲和力分数。通过对 K_d 值进行负对数处理,得到的 pK_d 值越大,表明药物与靶标的亲和力越强,转换公式如式(15)所示:

$$pK_d = -\lg \frac{K_d}{1 \times 10^9}。 \tag{15}$$

KIBA 数据集由激酶蛋白及其抑制剂构建而成,包含 2 111 种药物与 229 种蛋白质,构成了总计 118 254 个药物靶标相互作用亲和力数据。在 KIBA 数据集中,采用 KIBA 分数作为亲和力的量化指标,数值在 0~17.2 之间。KIBA 分数综合了不同的抑制剂效力指标,包括 K_i、K_d、IC_{50}。其中,K_i 和 K_d 均为抑制常数,描述药物靶标间的结合强度;IC_{50} 表示一半最大抑制浓度。表 3 为基准数据集信息。

表 3 基准数据集信息

Table 3 Benchmark dataset information

数据集	药物	蛋白质	药物靶标对
DAVIS	68	442	30 065
KIBA	2 111	229	118 254

2.2 实验评价指标

在实验中,本文使用均方误差 *MSE*[22] 和一致性指数 *CI*[23] 来评估模型的性能。

MSE 通过计算预测值与实际值之间的平方误差来衡量模型的预测精度,是用于衡量预测偏差的常用度量方法。较小的 *MSE* 反映出更高的预测准确度,计算公式如(16)所示:

$$MSE = \frac{1}{n}\sum_{i=1}^{n}(\hat{y}_i - y_i)^2。 \tag{16}$$

式中:$\hat{y}_i$ 为预测值;y_i 为真实值。

CI 是评估模型预测可靠性和一致性的指标,其值在 0~1 之间。*CI* 越高,表明模型预测的可靠性越强。计算公式如下所示:

$$CI = \frac{1}{Z}\sum_{d_x > d_y} h(b_x - b_y)。 \tag{17}$$

$$h(x) = \begin{cases} 1, x > 0; \\ 0.5, x = 0; \\ 0, x < 0。 \end{cases} \tag{18}$$

式中:b_x 为较大亲和力的 d_x 预测值;b_y 为较小亲和力 d_y 的预测值;Z 为归一化常量;$h(\cdot)$ 为阶跃函数。

2.3 实验设置

在本文的实验中,依据先前工作的数据划分方法[3-4,24],将 DAVIS 和 KIBA 数据集均划分为训练集和测试集。MCSF_DTA 模型在训练集上进行训练,每次更新后,通过一致性指数 *CI* 和均方误差 *MSE* 衡量模型在测试集上的表现。模型实现基于 PyTorch 1.8.0 和 PyTorch Geometric 2.0.4,运行环境为 NVIDIA RTX V100 GPU。相关参数设置详见表 4。

表 4 模型超参数设置

Table 4 Model hyperparameter settings

超参数	设定
DTI Graph Connection Threshold in DAVIS	5
DTI Graph Connection Threshold in KIBA	12
batch size	512
epoch	2 000
learning rate	0.000 5
Activation function	RELU
Optimizer	Adam
dropout	0.2

2.4 关键超参数实验

为了评估一些关键超参数对于 MCSF_DTA 模型性能的影响,本文在 DAVIS 数据集上进行关键超参数实验,通过设置不同的超参数组合,分析其对模型性能的影响。分别分析学习率、跨尺度特征融合 GCN 层数的设置对于模型预测性能的影响,从而确定 MCSF_DTA 的最优网络超参数设置。

不同学习率对 DTA 预测的影响如表 5 所示。实验结果显示,MCSF_DTA 模型在学习率设置为 0.000 5 时达到了最佳性能。若学习率低于该值,参数更新的步长过小,训练过程中的收敛速度减慢,模型更容易陷入局部最优,从而影响整体训练效果;当学习率高于 0.000 5 时,模型的预测能力显著下降,这是因为过大的学习率会导致参数更新波动过大,在最优解附近来回震荡,难以稳定收敛,严重时甚至可能引发梯度爆炸,进而对模型的准确性和稳定性产生负面影响。

表 5 学习率对 DTA 预测的影响

Table 5 Impact of learning rate on DTA prediction

学习率	*MSE*	*CI*
0.000 05	0.195	0.897
0.000 10	0.166	0.905
0.000 50	**0.154**	**0.912**
0.001 00	0.163	0.910
0.005 00	0.801	0.497

跨尺度特征融合 GCN 层数对 DTA 预测的影响如表 6 所示。实验结果显示,当 GCN 层数设置为 2 时,MCSF_DTA 模型取得了最佳性能。堆叠过多的 GCN 特征提取层使得异构图网络中相邻节点之间消息传递频率显著增加,节点特征逐渐趋于一致,从而引发过平滑问题。这种现象削弱了模型对特征的区分能力,最终导致模型在 DTA 预测中的准确性与稳定性下降。

表 6　跨尺度特征融合 GCN 层数对 DTA 预测的影响

Table 6　Impact of cross-scale feature fusion GCN layer number on DTA prediction

GCN 层数	*MSE*	*CI*
1	0.156	0.909
2	**0.154**	**0.912**
3	0.162	0.907
4	0.166	0.906

2.5　对比实验

为了评估 MCSF_DTA 模型的性能,本文将其与其他先进的药物靶标亲和力预测模型进行对比。SimBoost[2]利用药物与靶标蛋白的相似性信息,通过梯度提升方法构建相似特征网络进行亲和力预测;DeepDTA[3]将药物和靶标蛋白表示为序列,并利用两个 1D-CNN 模块分别提取特征;GraphDTA[7]则采用图神经网络对药物分子进行建模,并结合 CNN 提取靶标蛋白序列特征;DeepGLSTM[8]构建药物多通道幂图有效捕获不同阶邻居节点特征以增强药物分子表示;MGraphDTA[24]采用密集连接策略实现深度 GNN,结合多个 CNN 层构建 MGNN 和 MCNN 模块进行亲和力预测;LSTM-SAGDTA[25]引入 GAT 与 GCN 联合提取分子图特征,并利用自注意力图池化机制强化关键原子与结构信息提取;HiSIF-DTA[13]通过构建蛋白质相互作用层次语义图,利用蛋白质相互作用网络跨尺度特征信息丰富蛋白质特征表示;SISDTA[26]基于分子子结构相似性的建模方式,通过构建药物相似性网络提升预测性能。

表 7 为 MCSF_DTA 模型与其他 8 种基准模型在 DAVIS 和 KIBA 数据集上的平均 *CI* 与 *MSE* 指标。本文提出的 MCSF_DTA 模型在 DAVIS 和 KIBA 两个数据集上的 *CI* 差异控制在 0.006,表明 MCSF_DTA 在不同数据集的 DTA 任务中表现出良好的泛化能力。

表 7　对比实验结果

Table 7　Comparative experimental results

模型	DAVIS		KIBA	
	MSE	*CI*	*MSE*	*CI*
SimBoost[2]	0.282	0.872	0.222	0.836
DeepDTA[3]	0.253	0.879	0.187	0.854
GraphDTA[7]	0.230	0.885	0.146	0.885
DeepGLSTM[8]	0.232	0.895	0.133	0.897
MGraphDTA[24]	0.207	0.895	0.128	0.902
LSTM-SAGDTA[25]	0.206	0.903	0.125	0.901
HiSIF-DTA[13]	0.191	0.906	0.121	0.904
SISDTA[26]	0.169	0.907	0.122	0.902
MCSF_DTA	**0.154**	**0.912**	**0.119**	**0.906**

对比表 7 的实验结果,MCSF_DTA 模型在性能上优于其他基准模型。与 SimBoost 模型相比,MCSF_DTA 在两个数据集上的 *MSE* 分别降低了 0.128 和 0.103,CI 分别提高了 0.040 和 0.070。这表明,相较于传统机器学习方法,深度学习方法凭借强大的数据处理与特征提取能力,在 DTA 任务中展现出显著优势。与基于序列表示的 DeepDTA 模型和基于图表示的 GraphDTA 模型相比,MCSF_DTA 在两个数据集上的性能均显著提升,表明不同模态具有各自独有的特征信息,通过融合多模态特征能够提升预测性能。对比融合蛋白质相互作用网络高阶语义的 HiSIF-DTA 模型,MCSF_DTA 在两个数据集上的 *MSE* 分别降低了 0.037 和 0.002,*CI* 分别提高了 0.006 和 0.002,进一步说明了融合分子尺度和网络尺度特征对于提升 DTA 预测性能的有效性。相较于基准模型中较优的 SISDTA 模型,MCSF_DTA 模型在 DAVIS 和 KIBA 数据集上的 *MSE* 分别降低了 0.015 和 0.003,*CI* 值分别提高了 0.005 和 0.004。以上结果证明了 MCSF_DTA 模型在提高药物靶标亲和力预测性能上的优越性,同时展现了其在不同数据集上的稳定性和泛化能力。

2.6　消融实验

为验证 MCSF_DTA 模型各模块的有效性,本文设计了多种去除不同模块的模型变体,并在 DAVIS 数据集上进行消融实验,以评估各模块对模型性能的贡献。消融实验结果如表 8 所示。

表 8　消融实验结果

Table 8　Results of ablation experiment

模型	*MSE*	*CI*
MCSF_DTA(w/o target_seqence)	0.160	0.909
MCSF_DTA(w/o target_graph)	0.159	0.910
MCSF_DTA(w/o DTI_fusion)	0.205	0.898
MCSF_DTA	0.154	0.912

实验结果表明,本文提出的 MCSF_DTA 模型在性能上优于所有模型变体。与仅考虑靶标蛋白图的 MCSF_DTA(w/o target_seqence)模型相比,*MSE* 降低了 0.006,*CI* 提高了 0.003;与仅考虑靶标蛋白序列的 MCSF_DTA(w/o target_graph)模型相比,*MSE* 降低了 0.005,*CI* 提高了 0.002。结果表明,靶标蛋白作为生物大分子,具有复杂的序列和结构特性,综合考虑不同模态特征能够实现全面的靶标蛋白特征学习,从而提升预测性能。此外,本文通过跨尺度特征融合算法,将 DTI 异构图网络尺度特征与分子尺度特征相融合,与仅考虑分子尺度特征的 MCSF_DTA(w/o DTI_fusion)模型相比,*MSE* 降低了

0.051,*CI* 提高了 0.014。实验结果表明,生物网络中蕴含丰富的网络尺度特征信息,融合分子尺度和网络尺度特征能够显著提升 DTA 预测性能。

3 结论

准确预测药物靶标亲和力在药物研发中至关重要,它能够为药物筛选、优化提供有效指导,显著提高新药研发的成功率。本文提出的 MCSF_DTA 模型有效提升了 DTA 预测的准确率,针对仅依赖单一模态特征导致靶标蛋白特征学习的片面性,MCSF_DTA 模型融合靶标蛋白序列和图不同模态特征,增强单个靶标蛋白分子的特征表示。针对现有方法忽略多源生物网络中蕴含的网络尺度特征,通过构建 DTI 异构图网络,利用跨尺度特征融合方法,实现分子尺度和网络尺度的特征融合。在 DAVIS 和 KIBA 两个数据集上的实验结果表明,与当前比较先进的模型 SISDTA 相比,本文所提出的模型在 *MSE* 评价指标上分别降低了 0.015 和 0.003,*CI* 评价指标分别提高了 0.005 和 0.004,显著提高了预测精度。

在未来的研究中,将继续探索生物分子多模态特征学习方法,引入生物分子的 3D 结构信息,以实现更加全面的特征学习。此外,在基于网络尺度的特征学习中,将尝试构建包含药物、疾病、基因等信息的大型生物网络,实现更全面的网络尺度特征提取。

参考文献:

[1] Ding Yijie, Tang Jijun, Guo Fei. Identification of drug-target interactions via multi-view graph regularized link propagation model[J]. Neurocomputing, 2021, 461: 618-631.

[2] He Tong, Heidemeyer M, Ban Fuqiang, et al. SimBoost: a read-across approach for predicting drug-target binding affinities using gradient boosting machines[J]. Journal of Cheminformatics, 2017, 9: 24.

[3] Öztürk H, Özgür A, Ozkirimli E. DeepDTA: deep drug-target binding affinity prediction[J]. Bioinformatics, 2018, 34(17): i821-i829.

[4] Zhao Qichang, Xiao Fen, Yang Mengyun, et al. AttentionDTA: prediction of drug-target binding affinity using attention model[C]//Proceedings of the 2019 IEEE International Conference on Bioinformatics and Biomedicine (BIBM). Piscataway: IEEE, 2019: 64-69.

[5] Yuan Weining, Chen Guanxing, Chen C Y C. FusionDTA: attention-based feature polymerizer and knowledge distillation for drug-target binding affinity prediction[J]. Briefings in Bioinformatics, 2022, 23(1): bbab506.

[6] Zhao Lingling, Wang Junjie, Pang Long, et al. GANsDTA: predicting drug-target binding affinity using GANs[J]. Frontiers in Genetics, 2020, 10: 1243.

[7] Nguyen T, Le Hang, Quinn T P, et al. GraphDTA: predicting drug-target binding affinity with graph neural networks[J]. Bioinformatics, 2021, 37(8): 1140-1147.

[8] Mukherjee S, Ghosh M, Basuchowdhuri P. DeepGLSTM: deep graph convolutional network and LSTM based approach for predicting drug-target binding affinity[C]// SIAM International Conference on Data Mining. Philadelphia: Society for Industrial and Applied Mathematics, 2022: 729-737.

[9] Cheng Zhuping, Li Jianhua. Drug-target affinity prediction based on graph convolution network and bilinear attention network[J]. Journal of East China University of Science and Technology (Natural Science Edition), 2024, 50(4): 594-601. [程竹平, 李建华. 基于图卷积和双线性注意力网络的药物靶标亲和力预测[J]. 华东理工大学学报(自然科学版), 2024, 50(4): 594-601.]

[10] He Haohuai, Chen Guanxing, Chen C Y C. NHGNN-DTA: a node-adaptive hybrid graph neural network for interpretable drug-target binding affinity prediction[J]. Bioinformatics, 2023, 39(6): btad355.

[11] Yang Xinxing, Yang Genke, Chu Jian. GraphCL-DTA: a graph contrastive learning with molecular semantics for drug-target binding affinity prediction[J]. IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics, 2024, 28(8): 4544-4552.

[12] Wang Jingru, Xiao Yihang, Shang Xuequn, et al. Predicting drug-target binding affinity with cross-scale graph contrastive learning[J]. Briefings in Bioinformatics, 2023, 25: bbad516.

[13] Bi Xiangpeng, Zhang Shugang, Ma Wenjian, et al. HiSIF-DTA: a hierarchical semantic information fusion framework for drug-target affinity prediction[J]. IEEE Journal of Biomedical and Health Informatics, 2025, 29(3): 1579-1590.

[14] Kipf T N, Welling M. Semi-supervised classification with graph convolutional networks[PP/OL]. V4. arXiv (2017-02-22)[2025-12-04]. https://arxiv.org/abs/1609.02907.

[15] Ramsundar B, Eastman P, Walters P, et al. Deep learning for the life sciences: applying deep learning to genomics, microscopy, drug discovery, and more[M]. Sebastopol: O'Reilly, 2019.

[16] Jiang Mingjian, Li Zhen, Zhang Shugang, et al. Drug-target affinity prediction using graph neural network and contact maps[J]. RSC Advances, 2020, 10(35):

20701-20712.

[17] Verkuil R, Kabeli O, Du Yilun, et al. Language models generalize beyond natural proteins[PP/OL]. V1. bioRxiv (2022-12-22) [2025-12-04]. https://www.biorxiv.org/content/10.1101/2022.12.21.521521v1.

[18] Vaswani A, Shazeer N, Parmar N, et al. Attention is all you need[PP/OL]. V7. arXiv (2023-08-02)[2025-12-04]. https://arxiv.org/abs/1706.03762.

[19] Yin Wenpeng, Kann K, Yu Mo, et al. Comparative study of CNN and RNN for natural language processing[PP/OL]. V1. arXiv(2017-02-07) [2025-12-04]. https://arxiv.org/abs/1702.01923.

[20] Davis M I, Hunt J P, Herrgard S, et al. Comprehensive analysis of kinase inhibitor selectivity[J]. Nature Biotechnology, 2011, 29(11): 1046-1051.

[21] Tang Jing, Szwajda A, Shakyawar S, et al. Making sense of large-scale kinase inhibitor bioactivity data sets: a comparative and integrative analysis [J]. Journal of Chemical Information and Modeling, 2014, 54(3): 735-743.

[22] Allen D M. Mean square error of prediction as a criterion for selecting variables [J]. Technometrics, 1971, 13(3): 469-475.

[23] Gönen M, Heller G. Concordance probability and discriminatory power in proportional hazards regression[J]. Biometrika, 2005, 92(4): 965-970.

[24] Yang Ziduo, Zhong Weihe, Zhao Lu, et al. MGraphDTA: deep multiscale graph neural network for explainable drug-target binding affinity prediction[J]. Chemical Science, 2022, 13(3): 816-833.

[25] Qiu Wenjing, Liang Qianle, Yu Liyi, et al. LSTM-SAGDTA: predicting drug-target binding affinity with an attention GraphNeural network and LSTM approach[J]. Current Pharmaceutical Design, 2024, 30(6): 468-476.

[26] Huang Jipeng, Sun Chang, Li Minglei, et al. Structure-inclusive similarity based directed GNN: a method that can control information flow to predict drug-target binding affinity[J]. Bioinformatics, 2024, 40(10): btae563.

Multimodal Cross-scale Feature Fusion for Drug-Target Affinity Prediction

ZHENG Hong, LUO Yujian, LING Kan, FAN Guisheng

(School of Information Science and Engineering, East China University of Science and Technology, Shanghai 200237, China)

Abstract: To address the current challenges in relying solely on single-modal features of target proteins and neglecting network-scale features of biological networks, a drug-target affinity prediction (DTA) model based on multimodal cross-scale feature fusion was proposed. Target proteins both as sequences and graphs for feature extraction were presented, with semantic and topological features respectively, to enhance the target proteins′ feature representation. The strong affinity relationships between drugs and target proteins were analyzed to construct a heterogeneous graph network of drug-target interaction. A cross-scale feature fusion method was then used to effectively integrate the scale features of the heterogeneous graph network, then to enrich the feature representations of both target proteins and drug molecules. Experimental results on the DAVIS and KIBA datasets demonstrated that, compared with the more advanced model SISDTA, the proposed model achieved reductions in *MSE* by 0.015 and 0.003, respectively, and increases in *CI* by 0.005 and 0.004, respectively, improving the accuracy and stability of affinity prediction. It demonstrated the effectiveness of multimodal and cross-scale feature fusion in DTA prediction tasks.

Keywords: graph neural network; drug-target affinity prediction; feature learning; cross-scale feature fusion; drug development